



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivakaftoor/tesakaftoor/eleksakaftoor)

Ülevaade ravimist Kaftrio ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

Mis on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse?

Kaftrio on ravim, mida kasutatakse vähemalt 2-aastastel patsientidel tsüstilise fibroosi raviks. See on pärilik haigus, mis kahjustab oluliselt kopse, seedesüsteemi ja muid elundeid.

Tsüstilist fibroosi võivad põhjustada CFTR-geeni (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorvalku kodeeriva geeni) eri mutatsioonid. Inimestel on selle geeni kaks koopiat, kumbki päritud ühelt vanemalt, ja haigus tekib üksnes siis, kui mutatsioon on mõlemas koopias.

Kaftriot kasutatakse kombinatsioonis ivakaftooriga patsientidel, kellel põhjustab tsüstilist fibroosi CFTR-geeni vähemalt üks muu kui I klassi mutatsioon.

Tsüstiline fibroos esineb harva ja Kaftrio nimetati 14. detsembril 2018 harvikravimiks. Harvikravimiks nimetamise lisateave:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182117>

Kaftrio sisaldab toimeaineid ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori.

Kuidas Kaftriot kasutatakse?

Kaftrio on retseptiravim. Kaftrio-ravi tohib määrata üksnes tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi konkreetsed mutatsioonid ei ole teada, tuleb asjakohaste geenitestidega välistada kahe CFTR-mutatsiooni olemasolu, mis ei reageeri Kaftriole.

Patsiendid, kellel on kaks I klassi (null-)mutatsiooni (mutatsioonid, mis teadaolevalt ei tooda CFTR-valku ja seetõttu eeldatavasti ei reageeri ravile), ei tohi Kaftriot võtta, sest Kaftrio toime avaldumiseks on vaja veidi CFTR-valku.

Lisateave CFTR-mutatsioonide kohta, mis tõenäoliselt reageerivad, on ravimiteabes. Kõiki mutatsioone ei ole testitud, mistõttu võib juhtuda, et ravile Kaftrioga võivad reageerida ka seal loetlemata mutatsioonid. Nende mutatsioonidega patsientidele võib arst määrata Kaftriot, kui eeldatakse, et ravi kasulikkus on suurem kui riskid, ja hoolika järelevalve all.

Kaftriot turustatakse tablettide ja kotikeses graanulitena, mõlemad on kahes tugevuses. Annus ja ravimvorm sõltuvad patsiendi vanusest ja kehamassist. Kaftriot tuleb võtta hommikul koos rasva sisaldava toiduga. Kaftriot kasutatakse koos teise ravimiga, mis sisaldab ainult ivakaftoori ja mida tuleb võtta öhtul, ligikaudu 12 tundi pärast Kaftriot.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Kaftrio ja ivakaftoori annuseid võib olla vaja vähendada, kui patsient kasutab lisaks mõõdukat või tugevat CYP3A inhibiitorit (teatud tüüpi ravim), näiteks teatud antibiootikume või seeninfektsioonide ravimeid, sest need võivad mõjutada Kaftrio ja ivakaftoori toimet organismis. Arstil võib vaja olla kohandada annust halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel.

Lisateavet Kaftrio kasutamise kohta, sealhulgas teavet mutatsioonide kohta, mis tõenäoliselt reageerivad Kaftriole, saate ravimiteabest või pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kuidas Kaftrio toimib?

Tsüstilist fibroosi põhjustavad *CFTR*-geeni mutatsioonid. See geen põhjustab *CFTR*-valgu tootmise. Rakkude pinnal toimides reguleerib see valk kopsus lima ja sooles seedemahlade teket. Mutatsioonid vähendavad *CFTR*-valkude arvu raku pinnal või mõjutavad valgu toimimist, mis suurendab lima ja seedevedelike viskoossust, mis põhjustab ummistusi, põletikku, kopsuinfektsioonide suurenenud riski ning seedimis- ja kasvuhäireid.

Kaks Kaftrio toimeainet, eleksakaftoor ja tesakaftoor, suurendavad *CFTR*-valkude arvu rakupinnal ning ravimi kolmas toimeaine ivakaftoor suurendab defektse *CFTR*-valgu aktiivsust. See toimete kombinatsioon vedeldab kopsulima ja seedemahlu, aidates leevendada haigussümptomeid.

Mis on uuringute põhjal Kaftrio kasulikkus?

Kaftrio koos ivakaftooriga oli efektiivne kopsutalitluse parendamisel kolmes põhiuuringus, milles osalesid vähemalt 12-aastased tsüstilise fibroosiga patsiendid, kellel oli vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (muu kui I klassi mutatsioon). Efektiivsuse põhinäitaja oli ppFEV1 (suurim õhukogus, mida patsient suudab ühe sekundi jooksul välja hingata) võrreldes väärtustega keskmisel inimesel, kellel on sarnased omadused (nt vanus, pikkus ja sugu). Nendes uuringutes olid patsientide keskmised ppFEV1-väärtused alguses ainult 60–68% keskmise terve inimese väärtustest.

Esimeses uuringus osales 403 patsienti, kellel oli mutatsioon *F508del* ja teist tüüpi mutatsioon, mida nimetatakse minimaalse funktsiooni mutatsiooniks. 24 ravinädala järel oli ppFEV1 suurenenud Kaftriot ja ivakaftoori kasutanud patsientidel keskmiselt 13,9% võrra ja vähenenud platseebot (näiv ravim) kasutanud patsientidel 0,4% võrra.

Teises uuringus, milles osales 107 patsienti, kellel oli mõlemalt vanemalt päritud mutatsioon *F508del*, oli ppFEV1 suurenenud Kaftriot ja ivakaftoori kasutanud patsientidel keskmiselt 10,4% võrra ning ivakaftoori ja tesakaftoori kombinatsiooni kasutanud patsientidel suurenenud 0,4% võrra.

Kolmandas uuringus osales 258 patsienti, kellel oli mutatsioon *F508del* koos kas ionikanalihäireid põhjustava või *CFTR*i jääkaktiivsuse mutatsiooniga (kaks teist tüüpi mutatsiooni) ning kes said juba ivakaftoori (ioonikanalihäireid põhjustava mutatsiooniga patsiendid) või ivakaftoori ja tesakaftoori (jääkaktiivsuse mutatsiooniga patsiendid). Kaftriot ja ivakaftoori kasutanud patsientidel suurenes ppFEV1 keskmiselt 3,7% võrra ning ainult ivakaftoori või ivakaftoori ja tesakaftoori kombinatsiooni kasutanud patsientidel suurenes 0,2% võrra.

Neljandas uuringus, milles osales 66 patsienti vanuses 6–12 aastat, suurendas Kaftrio-ravi 24 nädala jooksul ppFEV1 väärtust keskmiselt 10,2% võrra. Nendel patsientidel oli *F508del*-mutatsioon mõlemalt vanemalt või üks *F508del*-mutatsioon ja minimaalse funktsiooni mutatsioon. Ettevõtte esitas ka tõendid väiksemate annuste kasutamise kohta selles rühmas, mis tõendasid, et ravim jaotub organismis samamoodi kui vanematel lastel ja täiskasvanutel.

Teises uuringus osales 75 last vanuses 2–5 aastat, kellel oli mutatsioon *F508del* mõlemalt vanemalt või mutatsioon *F508del* ja minimaalse funktsiooni mutatsioon. Selles uuringus said patsiendid 24 nädala jooksul Kaftrio graanuleid ja ravimit ei võrreldud muude ravimitega. Tulemused tõendasid, et ravi

Kaftrio graanulitega vähendas patsientide higi kloriidisisaldust. Tsüstilise fibroosiga patsientidel põhjustab CFTR-valgu ebanormaalne toimimine higi suurt kloriidisisaldust ning higi kloriidisisalduse vähenemine võib viidata ravimi efektiivsusele. Higi kloriidisisalduse vähenemine sarnanes varasemates uuringutes vanematel patsientidel täheldatud vähenemisega.

Kaftrio efektiivsust 2–5-aastastel lastel toetasid ka tõendid, mis näitasid, et ravim toimib väiksemate laste organismis samamoodi kui vanemate laste ja täiskasvanute organismis.

Teises uuringus osales 307 vähemalt 6-aastast patsienti, kellel ei olnud *F508del*-mutatsiooni. Neil patsientidel oli vähemalt üks 18st sageli teatatud muust mutatsioonist kui *F508del*, mis tõenäoliselt reageerivad Kaftriole. Selles uuringus said patsiendid kas Kaftriot koos ivakaftooriga või platseebot 24 nädala jooksul. Kaftriot ja ivakaftoori kasutanud patsientidel suurenes ppFEV1 keskmiselt 8,9% võrra ja platseeborühmas vähenes 0,4% võrra. Neid tulemusi toetasid uuringu 4-nädalase pikendamise andmed.

Toetavaid andmeid saadi registriuuringust, milles osales 422 patsienti, kellel ei olnud *F508del*-mutatsiooni. Nendel patsientidel oli vähemalt üks muu kui *F508del*-mutatsioon, mis laboriandmete põhjal tõenäoliselt reageerib Kaftriole. Uuring tõendas, et pärast keskmiselt 16-kuulist ravi suurenes ppFEV1 väärtus Kaftriot ja ivakaftoori kasutanud patsientidel keskmiselt 4,5% võrra. Kirjandusandmed eriloaga kasutamise programmist, milles osales 479 patsienti, kellel oli CFTR-geenis vähemalt üks muu kui I klassi mutatsioon, näitasid ppFEV1 üldist parenemist ligikaudu 7,8% võrra. Laboriandmed ja avaldatud kirjandusest pärit lisaandmed toetavad Kaftrio kasutamist patsientidel, kellel on CFTR-geenis vähemalt üks muu kui I klassi mutatsioon.

Mis on Kaftrio riskid?

Kaftrio kõrvalnähtude ja piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

Kaftrio kõige sagedamad kõrvalnähud (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10st) on näiteks peavalu, kõhulahtisus ja ülemiste hingamisteede (nina ja neelu) infektsioonid. Esineda võib lööbeid, mis võivad mõnikord olla rasked.

Miks Kaftrio ELis heaks kiideti?

Kaftrio on efektiivne ravim tsüstilise fibroosiga patsientidele, kellel on CFTR-geenis vähemalt üks muu kui I klassi mutatsioon. Neil patsientidel on suur täitmata ravivajadus. Ohutuse seisukohast taluti Kaftriot hästi. Euroopa Ravimiamet otsustas seetõttu, et Kaftrio kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita.

Mis meetmed võetakse, et tagada Kaftrio ohutu ja efektiivne kasutamine?

Kaftrio turustaja teeb uuringu Kaftrio pikaajalise ohutuse kohta, sealhulgas rasedatel. Samuti tehakse patsiendiregistril põhinev uuring, et saada andmeid Kaftrio pikaajalise efektiivsuse kohta 2–5-aastastel lastel, kellel on *F508del*-mutatsioon ühelt vanemalt.

Kaftrio ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite korral, tehakse Kaftrio kasutamise kohta pidevat järelvalvet. Kaftrio oletatavaid teatatud kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

Muu teave Kaftrio kohta

Kaftrio on saanud müügiloo, mis kehtib kogu ELis, 21. augustil 2020.

Lisateave Kaftrio kohta on ameti veebilehel:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

Kokkuvõtte viimane uuendus: 03-2025.